Die Diagnose der Echinokokkuscyste unter besonderer Berücksichtigung der Immunitätsreaktionen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Johann Ströbel

z. Z. Medizinalpraktikant an der medizinischen Klinik zu Erlangen.

ACAD. LANDSHUT. BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1910.

NÜRNBERG 1910.

Gedruckt bei Benedikt Hilz.

137

Referent: Herr Prof. Dr. Graser.
Dekan: Herr Prof. Dr. Specht.

Die Diagnose der Echinokokkuscyste stützte sich bis vor kurzem auf den Nachweis eines sehr langsam entstandenen halbkugeligen, fluktuierenden schmerzlosen Tumor, der zunächst das Befinden des Patienten nicht wesentlich beeinträchtigte. Vorausgesetzt war dabei, daß die Cyste überhaupt an einer Stelle saß, die der physikalischen Untersuchung zugänglich war, also beispielsweise in ihrem Prädilektionssitze, der Leber. Kamen seltenere Lokalisationen in Betracht, etwa die Lunge, das Knochensystem, das Schädelinnere, so konnte die Diagnose, soferne man überhaupt an diese immerhin seltene Erkrankung dachte, nur mit einem geringen Wahrscheinlichkeitsgrad gestellt werden.

Kehren wir zur häufigsten Lokalisation, dem Echinokokkus der Leber zurück. Madelung hält die Deutung einer Geschwulst als Hydatidencyste in der Mehrzahl der Fälle wohl für möglich. Er stützt sich dabei auf die bereits oben genannten Symptome, außerdem hält er es für wichtig, zu eruieren, ob der Patient in einem Land, in dem die Echinokokkose endemisch vorkommt, gelebt hat. So ist z. B. im Norden und Osten von Deutschland (Mecklenburg, Vorpommern, Schlesien) die Erkrankung viel häufiger als im Süden und Westen.

Unter den diagnostischen Merkmalen ist noch das sogenannte Hydatidenschwirren zu erwähnen, d. h. ein schwirrendes Gefühl bei kurzer, stoßweiser

Palpation; dasselbe ist nur in ganz vereinzelten Fällen beobachtet worden, wenn die Cyste genügend groß und oberflächlich gelegen ist.

Durchaus gesichert ist die Diagnose Echinokokkuscyste, wenn es gelingt, mit der Punktionsspritze den charakteristischen, wasserhellen Inhalt zu aspirieren, womöglich auch noch die typischen Häkchen oder Teile der geschichteten Membran nachzuweisen. Diese früher viel geübte diagnostische Methode gilt heute nur noch ausnahmsweise für erlaubt, nämlich nur in den Fällen, bei denen eine Punktion der Cyste nicht ein Nachfließen des keineswegs indifferenten Inhalts veranlaßt. Liegt also die Cyste beispielsweise an der Oberfläche der Leber, so kann nach dem Herausziehen der Punktionsnadel leicht eine kleinere oder größere Menge von Hydatidenflüssigkeit in die freie Bauchhöhle ausfließen. Wir konnten uns bei einer derartigen Entleerung von Cysten in Tierorganen wiederholt davon überzeugen, daß nach Punktion mit einer mittelstarken Nadel oft eine erhebliche Quantität, 10 ccm und noch mehr ausfließen. Es kann dadurch einerseits eine Propagation der Echinokokkeninfektion in der Bauchhöhle erfolgen, andererseits hat man unmittelbar nach derartigen Punktionen wiederholt äußerst bedrohliche toxische Erscheinungen auftreten sehen: Kollaps, Erbrechen, Atemnot, epileptiforme Anfälle, die wiederholt sogar zum Tode führten. Man vermutete deshalb, die Cystenflüssigkeit enthalte ein stark wirkendes Gift, das nach dem Ausfließen beispielsweise vom Bauchfell rasch resorbiert werde und diese Symptome auslöse.

Das Tierexperiment beweist, daß diese Anschauung nicht zu Recht besteht. Spritzt man einem Kaninchen z. B. 10 ccm intraperitoneal oder intravenös ein, so läßt sich (wenigstens nach unseren

Versuchen) eine Störung des Allgemeinbefindens nicht nachweisen.

Chauffard, Boidin und Laroche engten Hydatidenflüssigkeit vom Menschen auf $^1/_{10}$ Volumen ein und injizierten Meerschweinchen 10 resp. 8 ccm dieser Flüssigkeit. In dieser Menge (NB. 100 resp. 80 ccm der Originalflüssigkeit) wirkte dieselbe toxisch, die Tiere starben. Es wurden nun zwei weiteren Meerschweinchen 3 resp. 2 ccm intrapritoneal injiziert, die Tiere wurden sensibilisiert. Diese erste Injektion wurde ohne jede Störung vertragen. Nach 13 Tagen wurden diesen Tieren 0,2 ccm intrakraniell injiziert. Sie bekamen nach 2 bis 3 Minuten allgemeine Krämpfe, hierauf trat Paraplegie auf. Am nächsten Tage hatten sich die Tiere wieder erholt. Die Kontrolltiere, die nur die 2. Injektion erhielten, zeigten keine Störung.

Dieser Versuch gibt eine Erklärung für die oben geschilderten, nach Probepunktionen beim Menschen beobachteten gefährlichen Zustände. Der Echinokokkenträger bekommt ständig, wenn auch minimale Mengen fremdartiger Substanzen in den eigenen Kreislauf hinein ausgeschieden, die an und für sich, wenigstens in mäßigen Mengen, nicht toxisch zu wirken brauchen. Der Organismus wird dadurch gegen diese fremden Substanzen sensibilisiert, er wird überempfindlich: Derselbe Zustand, den wir beim Tier durch die erste Injektion hervorrufen. Auf diesen überempfindlichen Organismus wirkt nun die 2. Dosis, das ist die bei der Punktion ausfließende und resorbierte Flüssigkeit, als heftiges Gift.

Diese Erklärung wurde neuerdings von Graetz in Zweifel gezogen. Er glaubt, die Antigennatur der Cystenflüssigkeit auf den Gehalt an Leucin und Tyrosin zurückführen zu müssen. Da es ihm jedoch

nicht gelang, mit diesen Substanzen Anaphylaxie zu erzeugen, so schließt er, daß es sich bei den geschilderten Krankheitszuständen nicht um Anaphylaxie handeln könne. Auf diese Frage wird bei der Besprechung des Antigens nochmals einzugehen sein.

Ein weiteres Symptom, dem man einen großen Wert für die Diagnose der Echinokokkeninfektion beizulegen geneigt war, ist die Eosinophilie. Allein, hat die Reaktion schon dadurch nur einen sehr bedingten Wert, daß sie auch beim Vorhandensein anderer tierischer Parasiten, sowie bei bösartigen Geschwülsten zeitweise auftritt, so verliert sie dadurch jeden Wert, daß sie bei Echinokokkenerkrankung nur in einem Teil der Fälle auftritt.

Der normale Gehalt des Blutes an eosinophilen Leukocyten schwankt zwischen 1 bis 4 % auf die Zahl der gesamten weißen Blutzellen berechnet. Eine Vermehrung derselben ist nach Ehrlichs Erklärung auf das Vorhandensein chemotaktisch wirkender Stoffe zurückzuführen, die die acidophilen Zellen aus ihrem normalen Sitz, dem Knochenmark herauslocken.

Wir geben eine Zusammenstellung der Resultate der Blutuntersuchung verschiedener Autoren: Rosello gibt darüber eine Statistik von 39 Fällen. Er glaubt durchaus positive Resultate erhalten zu haben. Seine Untersuchungen führen ihn zu folgenden Schlußsätzen:

In allen Fällen, wo der Parasit lebt, findet sich Eosinophilie. Dieselbe ist im Durchschnitt mittleren Grades und im Mittel berechnet 4 %. Stirbt der Parasit ab, so schwindet die Eosinophilie, desgleichen nach vollständiger Exstirpation der Cyste.

Besteht nach Entfernung einer Cyste die Eosinophilie noch fort, so zieht Rosello den Schluß, daß sich noch eine oder mehrere Cysten vorfinden.

Vergleichen wir diese Behauptungen mit dem Ergebnis seiner Untersuchungen, so stoßen wir sofort auf einen nicht zu verstehenden Widerspruch. Er gibt nämlich an, in Fällen von Echinokokkeninfektion bei nicht abgestorbenen resp. vereiterten Parasiten eine Eosinophilie von 8,5 bis 5 % im höchsten, 1,5 bis 2 % in den niedrigsten Fällen gefunden zu haben. In Krankheitsfällen mit vereiterten oder sonst degenerierten Parasiten betrug die Eosinophilie nie über 2 %.

Eine weitere Kritik der oben aufgestellten Schlußsätze dürfte sich bei einem Vergleich mit den angeführten Untersuchungsresultaten erübrigen.

Weinberg, der bei seinen Resultaten mit der später noch zu besprechenden Komplementbindung auch zum Teil die Blutzählung ausgeführt hat, fand bei 17 Fällen von Echinokokkose, zumeist der Leber, 9 mal Eosinophilie mit 4 % und darüber, bei 7 Fällen unter 4 %. Ein Fall erscheint gegenüber den Ausführungen von Rosello besonders bemerkenswert. Der Patient litt an einer Echinokokkencyste der Leber. Die Eosinophilen betrugen vor der Operation 0,5, bei einer 2. Zählung 1,33 %. Drei Wochen nach der Operation 4,66 %. In 17 weiteren Fällen meist Tumoren in der Bauchhöhle, die als Echinokokkus verdächtig untersucht wurden, fand Weinberg 5 mal eine Eosinophilie von über 4 %. In einem dieser Fälle, einem Hydrops der Gallenblase, fanden sich als Erklärung Trichocephalen im Stuhl.

Ähnliche, zum Teil noch ungünstigere Resultate erhielten einige andere Untersucher:

Jianu fand in 4 Fällen von Echinokokkusinfektion nur 1 mal ausgesprochene Eosinophilie, Putzu bei 5 Fällen 3 mal, bei 3 Echinokokkus verdächtigen Kranken fanden sich jedoch ebenfalls die Eosino-

philen vermehrt, während nachfolgende Operation mit Sicherheit Echinokokkencysten ausschließen ließ. Nach seiner Anschauung, der wir ebenfalls beipflichten, ist die Eosinophilie keineswegs charakteristisch für Echinokokkose. Denn sie findet sich einerseits nur in etwa der Hälfte der Fälle in ausgesprochenem Grade, anderseits tritt sie bei mannigfachen anderen Krankheiten ebenfalls, wenn auch oft nur vorübergehend, auf.

Nachdem man, wie bereits oben erwähnt, des öfteren schwere Vergiftungserscheinungen nach Resorption von Cystenflüssigkeit beobachtet hatte, lag es nahe, mit Hilfe der Immunitätsreaktionen zu untersuchen, ob das Wirtstier auch Antistoffe gegen die Substanzen der Parasiten bilde.

Joest und Gherardini suchten zuerst nach spezifischen Präzipitinen im Blutserum von Echinokokkenträgern und zwar bei Rindern und Schafen, jedoch mit negativem Resultat. Die Präzipitinreaktion wurde seitdem noch von verschiedenen Untersuchern zur Klärung dieser Frage angewendet, mit verschiedenem Erfolg. Es dürfte von Interesse sein, kurz auf die angewandte Technik und auf die damit erzielten Resultate einzugehen.

Fleig und Lisbonne setzten zu 2 ccm Hydatidenflüssigkeit 12 Tropfen Blutserum, beides gewonnen von einem Patienten mit Leberechinokokkus. Die Mischung wurde in den Brutofen von 40—42° gestellt und gab nach 1 Stunde 5 Minuten einen flockigen Niederschlag. Dieselbe Reaktion trat auf, wenn Tiere mit Produkten des Blasenwurms immunisiert wurden. Es geschah dies in der Weise, daß einem Kaninchen 3 mal im Abstand von 6 Tagen im ganzen 130 ccm Hydatidenflüssigkeit intraperitoneal injiziert wurde. In einem zweiten Fall wurden einem Kaninchen 40 g Cystenmembran, mit Kochsalzlösung maze-

riert, injiziert. Es erfolgte ebenfalls Präzipitation mit Cystenflüssigkeit.

Nach Entfernung der Cyste bei dem menschlichen Träger nahm die präzipitierende Eigenschaft des Serums rasch ab: 2 Tage nach der Operation brauchte die Reaktion ca. 1 Stunde, 7 Tage später 2 Stunden, nach 3 Wochen war sie vollständig verschwunden.

In einer späteren Veröffentlichung teilen die beiden Untersucher ihre Resultate mit, die sie mit der Präzipitinreaktion in 8 Fällen von menschlicher Echinokokkose erhalten haben: 5 davon reagierten positiv, 3 negativ. Unter den letzteren war ein vereiterter Leberechinokokkus mit schwerer Allgemeinerkrankung. Als Präzipitinogen diente bei den Versuchen Hydatidenflüssigkeit von Menschen gewonnen. Der Eintritt der Reaktion erfolgte bei einem Serum schon nach 1 Stunde, bei einem andern erst nach 7 Stunden. Mit nicht spezifischen Seren wurde keine Reaktion erhalten.

Welsh und Chapman modifizierten die von Fleig und Lisbonne angewandte Technik in der Weise, daß sie statt 2 ccm Hydatidenflüssigkeit nur 1 ccm verwendeten. Sie fanden dabei das Präzipitat reichlicher als bei der oben angegebenen Methode. Es geht daraus hervor, daß in der Hydatidenflüssigkeit, sofern sie überhaupt wirksam war, schon in 1 ccm hinreichend Präzipitinogen vorhanden war. Das Präzipitat selbst stammt im wesentlichen von dem spezifischen Antiserum. Die Resultate sind ausgezeichnet, 9 untersuchte Fälle ergaben sämtlich positive Reaktion. Nicht jede Cystenflüssigkeit erwies sich als brauchbar; in einem Fall gab die Cystenflüssigkeit mit dem homologen Serum negative Reaktion, eine zweite Hydatidenflüssigkeit ergab mit demselben Serum ein positives Resultat. Es ist

also nur die Cystenflüssigkeit zu verwenden, die mit dem homologen Serum präzipitiert. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur angestellt, nach 18 bis 20 Stunden wurden die Resultate abgelesen.

In einer späteren Mitteilung glauben die beiden Untersucher diese guten Resultate vor allem darauf zurückführen zu müssen, daß sie stets das von demselben Individuum gewonnene Antigen und spezifische Serum verwendeten. Eine praktische Verwertung unter diesen Vorbedingungen ist natürlich nicht möglich. Um diesem Zwecke Rechnung zu tragen, mußte der Versuch gemacht werden, das Antigen zu konservieren. Zwanzig weitere Fälle gaben Gelegenheit, in diesem Sinne weiter zu experimentieren.

Zunächst wurden die früheren Versuche wiederholt:

1. 7 Fälle von menschlicher Echinokokkose wurden mit der homologen, resp. einer fremden, jedoch nur einige Tage alten ebenfalls menschlicher Cystenflüssigkeit geprüft. Resultat: 4 mal positiv, 2 mal schwach positiv, einmal unentschieden.

2. 2 Sera von Echinokokkuskranken wurden mit einer Cystenflüssigkeit menschlicher Herkunft geprüft, die zwecks Konservierung mehrmals durch ein Chamberland-Filter geschickt war. Resultat in beiden Fällen unbestimmt.

3. In einer 3. Versuchsreihe wurden 4 spezifische Sera mit einem Extrakt aus der Cystenwand geprüft, Reaktion in allen Fällen negativ. Der Extrakt war in der Weise hergestellt, daß 6 g getrocknete Cystenwand im Mörser zerrieben, dann mit 300 g 0,75 % Sodiumchloridlösung extrahiert und durch ein Chamberland-Filter geschickt wurden.

7 Fälle wurden vor der Operation mit einer menschlichen Cystenflüssigkeit untersucht, die filtriert

aufbewahrt wurde und steril blieb, jedoch einen Niederschlag absetzte. 4 Fälle reagierten positiv, 3 unbestimmt. Diese Hydatidenflüssigkeit ergab noch nach 2 Monaten positive Reaktion.

Wir sehen, daß die Resultate der Präzipitinreaktion bei dieser Art der Versuchsanordnung wesentlich ungünstiger sind. Von den 20 durch Operation als Echinokokkuserkrankung festgestellten Fällen ergaben nur 10 positive Reaktion.

Zwischen der Echinokokkenerkrankung und der künstlichen Immunsierung mit den Parasitenprodukten besteht eben nach Ansicht der beiden Untersucher ein wesentlicher Unterschied. Im ersten Fall erstreckt sich die Resorption von Parasitenmaterial auf lange Zeit, die Fähigkeit des Organismus, Antikörper zu bilden, erschöpft sich. Aus diesem Grunde sind die Antistoffe in einem großen Teil der Fälle nur sehr spärlich gebildet, in einem weiteren zu gering für einen einwandfreien Nachweis. Positive Reaktion tritt nach der Ansicht von Welsh und Chapman nur mit spezifischem Serum auf, sichert also die Diagnose Echinokokkus.

Andere Autoren haben ähnliche, zumeist noch ungünstigere Resultate erhalten.

Weinberg erhielt unter 11 Fällen von Echinokokkose des Schafes nur 3 mal Präzipitation, unter 7 Fällen menschlicher Echinokokkose nur 2 mal. Serum und Cystenflüssigkeit wurde von ihm zu gleichen Teilen verwandt.

Putzu will der Seropräzipitation nur dann eine gewisse Bedeutung beimessen, wenn sie mit dem Ergebnis der Komplementbindung übereinstimmt. Er erhielt in 5 Fällen von Echinokokkeninfektion nur 2 mal Präzipitation, in 3 weiteren Fällen, bei denen die nachfolgende Operation die Diagnose Echino-

kokkus mit Sicherheit ausschließen ließ, 2 mal positive Reaktion.

Diese letzteren Versuchsergebnisse stehen im Gegensatz zu denen der übrigen Autoren, die einen positiven Ausfall mit nicht spezifischen Seris nicht beobachtet hatten.

Bedeutend zuverlässigere Resultate ergibt eine zweite biologische Untersuchungsmethode, die Komplementbindung nach Gengou und Bordet. Ghedini war der erste, der diese Reaktion für die Diagnose der Echinokokkeninfektion verwertet hat. Fassen wir kurz das Prinzip der hinlänglich bekannten Reaktion zusammen, so lautet es:

Bringt man ein Antigen mit seinem spezifischen Antiserum zusammen, so vereinigen sich beide Körper unter Bindung eines dritten, des Komplements. Um diese Bindung, die sich ohne wahrnehmbare Veränderung im Reagenzglas abspielt, ad oculos demonstrieren zu können, fügt man ein analoges 2. System zu, Hammelblutkörperchen und spezifisches inaktiviertes Antiserum, stammend von einem mit Hammelblutkörperchen vorbehandelten Kaninchen.

Bindet das zu untersuchende Serum mit dem Antigen zusammengebracht das Komplement, so tritt nach Zufügung des hämolytischen Systems keine Hämolyse auf, weil das Komplement bereits verbraucht ist, und das hämolytische Serum, das vorher inaktiviert ist, ohne Komplement nicht wirksam ist. Diese Reaktion, die Bordet zuerst mit Cholerabazillen als Antigen und dem Serum eines Cholerakranken als spezifischen Antiserum angestellt hat, wurde von Ghedini zur Diagnostik der Wurmkrankheiten und insbesondere der Echinokokkose zuerst mit Erfolg angewandt.

Ein zweckmäßiges Antigen war durch die Na-

tur des Parasiten von selbst gegeben, nämlich die von ihm produzierte Cystenflüssigkeit.

Ghedini erzielte in 3 Fällen von Leberechinokokkus beim Menschen mit der Methode der Komplementfixation positive Reaktion. Als Antigen benützte er Cystenflüssigkeit vom Echinokokkus desselben Patienten, gewonnen durch Operation, in einer Dosis von 0,4 ccm. Ein Extrakt aus der Cystenwand ergab negativen Ausfall. Die Reaktion erwies sich als spezifisch; mit dem Blut von Patienten, bei denen andere Parasiten nachgewiesen waren (Anchylostomum, Taenia solium, Ascaris lumbricoides) erfolgte keine Komplementbindung.

Blut von Kaninchen, die mehrmals mit Hydatidenflüssigkeit injiziert worden waren, ergab ebenfalls mit der betreffenden Hydatidenflüssigkeit spezifische Reaktion.

Nach Ghedini hat vor allem Weinberg und seine Mitarbeiter an einem reichen tierischen und menschlichen Material die Komplementbindungsmethode zur Diagnostik auch praktisch nutzbar gemacht. Die dabei gewonnenen Erfahrungen sind von ihm in einer zusammenfassenden Abhandlung in den Annales de l'Institut Pasteur publiziert. Es dürfte von Interesse sein, seine Resultate, insbesondere auch die bei den Versuchen angewandte Technik kurz mitzuteilen:

Weinberg versuchte zunächst die Reaktion mit dem Blute von Schlachttieren, die eine ausgebreitete Leber- und Lungenechinokokkose aufwiesen. Die besten Resultate erhielt er bei Schafen:

13 Fälle ergaben durchweg positive Reaktion, von 11 später untersuchten Fällen erhielt er 9 mal Komplementbindung. Er schloß daraus, daß die Cystenflüssigkeit vom Schaf das geeignetste Antigen sei und verwendete dasselbe späterhin auch zur

Diagnostik der menschlichen Echinokokkose. Von den übrigen Tierversuchen finden wir nirgends Erwähnung; offenbar ergaben sie nicht in dieser überwiegenden Mehrzahl positives Resultat.

Wenn die Methode der Komplementfixation bei Echinokokkose nicht nur theoretisches Interesse beanspruchen, sondern tatsächlich dem Kliniker ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel sein sollte, so mußte vor allem die Möglichkeit gegeben werden, stets ein wirksames Antigen zur Hand zu haben. Weinberg füllt die steril entnommene Cystenflüssigkeit in kleine Kölbchen, schmilzt dieselben zu und stellt sie auf Eis; oder er läßt die Hydatidenflüssigkeit im Exsikkator verdunsten, der getrocknete Rückstand läßt sich leicht konservieren; bei der Verwendung wird im letzterem Falle die nötige Menge der Trockensubstanz mit destilliertem Wasser gelöst in einer Menge, wie sie der ursprünglichen Quantität Cystenflüssigkeit entspricht.

Die Technik war diejenige, wie sie bei der Ausführung der Wassermannschen Syphilisreaktion allgemein üblich ist. Als Antigen benützte Weinberg, wie bereits erwähnt, Cystenflüssigkeit vom Schaf in fallenden Dosen: 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 ccm.

Das spezifische Antiserum wurde ebenfalls in konstanter Menge von 0,2 ccm angewendet.

Als Komplement kam frisch gewonnenes Meerschweinchenserum in einer konstanten Menge von 0,1 ccm in Verwendung.

Das hämolytische System bestand in einer 5 % Hammelblutaufschwemmung, die Dosis betrug 1 ccm. Jedes Röhrchen wurde auf 3 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt.

Auch der Strern'schen Modifikation bediente sich Weinberg bei seinen Untersuchungen. Die Dosen der einzelnen Reagentien blieben dabei die-

selben, wie sie eben erwähnt wurden. Nur der Zusatz von Meerschweinchen-Komplement erübrigte sich, da das spezifische Antiserum nicht inaktiviert wurde. Nach Weinbergs Erfahrungen gibt diese Methode nicht so zuverlässige Resultate als die ursprüngliche Reaktion nach Bordet-Gengou.

Die oben erwähnte Art der Reaktion, die Weinberg auch bei seinen ersten Untersuchungen menschlicher Echinokokkose anwendete, wurde von ihm später etwas modifiziert.

Der eigentlichen Untersuchung gehen 2 Vorversuche voraus; sie sollen zeigen, ob das Serum nicht allein (ohne Antigen) das Komplement bindet, desgleichen ob die Cystenflüssigkeit nicht antikomplementär wirkt. Die Einzelheiten sind aus folgender Tabelle zu nehmen:

Tabelle I.

	Physiolog. Kochsalzlösung	Serum resp. Cystenflüssigkeit		Komplement			Hämolyt. System
1	1,4	0,5	Spez.-	0,1	Verdünnung	1/3	1
2	1,4	0,5	Serum	0,1	„	1/4	1
3	1,4	0,5	Normal-	0,1	„	1/3	1
4	1,4	0,5	serum	0,1	„	1/4	1
5	1,5	0,4	Cystenfl.	0,1	„	1/3	1
6	1,5	0,4		0,1	„	1/4	1

Als Komplement kommt nur die kleinste wirksame Menge für den eigentlichen Versuch in Betracht.

Für Anstellung des letzteren nimmt Weinberg eine konstante Antigenmenge von 0,4 ccm.

Den Amboceptor bildet das inaktivierte Serum des Kranken in steigender Dosis 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 ccm.

Das Komplement wird in der durch den Vorversuch bestimmten Menge zugesetzt.

Diese Mischung kommt für eine Stunde in den Brutofen von 37°, dann wird das hämolytische System zugesetzt; nach ½ Stunde weiteren Aufenthalts im Brutschrank werden die Resultate abgelesen.

Von 27 Fällen, zumeist Echinokokkose der Leber erhielt Weinberg 26 mal positive Reaktion. Ein Fall, der mit der Sterneschen Methode keine Komplementbindung ergeben hatte, reagierte einige Tage nach der Operation mit der eben geschilderten Versuchsanordnung positiv. Von einem Kranken, der mit der letzgenannten Methode negativ reagierte, wurde 20 Tage nach der Operation wieder Blut entnommen. Diesmal fiel die Reaktion stark positiv aus. Weinberg erklärt diese Erscheinung in der Weise, daß bei Entfernung der Cyste eine geringe Menge Hydatidenflüssigkeit resorbiert wurde, die eine neue Abstoßung von Antikörpern hervorrief.

Zwischen der Größe und Zahl der Cysten und der Intensität der Reaktion besteht nach Weinbergs Erfahrung keine Beziehung. Im Gegensatz zu andern Untersuchern fand er auch bei vereiterten Echinokokken die Reaktion positiv.

Irgend welcher Parallelismus zwischen der von uns schon besprochenen Eosinophilie und der Intensität oder überhaupt dem Ausfall der Komplementbindungsreaktion war nicht zu konstatieren.

Weinberg war weiterhin in der Lage 26 Fälle von früheren Echinokokkenkranken zu untersuchen. Er fand dabei 16 mal positive Reaktion, in einigen Fällen noch 4, ja sogar 6 Jahre nach der Operation. Zeichen einer noch bestehenden Infektion waren dabei nicht vorhanden. Bemerkenswerterweise waren in den Fällen, wo die Cyste vollständig mit der

Wandung entfernt werden konnte, die Antikörper sehr bald aus dem Blut verschwunden. Man kann also in den Fällen, wo noch längere Zeit nach vollständiger Exstirpation der Cyste die Seroreaktion positiv ausfällt, mit großer Wahrscheinlichkeit das Bestehen noch weiterer Echinokokkencysten annehmen, die bei der Operation nicht nachzuweisen waren.

Außer den genannten Untersuchungen größeren Stils liegen noch einige kleinere Publikationen und kasuistische Beiträge vor.

Aphatie und Lorenz verfügen über 9 menschliche Echinokokkenfälle mit durchweg positivem Ausfall der Reaktion, Parvu und Laubry untersuchten 3 Fälle nach der Weinbergschen Methode, ebenfalls mit positivem Ausfall der Reaktion. Lejars und Parvu erhielten in 4 Fällen von Echinokokkeninfektion 3 mal deutlich, 1 mal schwach positive Reaktion. Als Antigen diente bei den letztgenannten Untersuchungen stets Cystenflüssigkeit vom Menschen resp. vom Schaf.

Mit der Hechtschen Modifikation der Luesreaktion arbeitete Jianu. Dieselbe beruht auf der Ausnutzung des im menschlichen Blut enthaltenen Komplements und des Hämolysins für die roten Blutkörperchen des Schafes. Die Reaktion besitzt eine größere Empfindlichkeit, jedoch scheint sie uns auch weniger zuverlässig zu sein. Es geht dies daraus hervor, daß Jianu auch in einem Fall von Leberkarzinom leichte Hemmung der Hämolyse bekam. Als Antigen verwendete Jianu einen ätherwässerigen Extrakt aus Cystenflüssigkeit und Wand. Die im Original ausführlich beschriebene Technik, die keineswegs so einfach ist, wie es der Verfasser hinstellt, dürfte kaum von besonderem Interesse sein.

Von 4 Echinokokkenfällen ergaben sämtliche positive Reaktion, geringe Hemmung gab auch, wie bereits erwähnt, 1 Fall von Leberkarzinom.

Fünf weitere Fälle untersuchte Putzu. Wir übergehen seine weitläufigen Ausführungen über die allgemeine Technik der Komplementfixation und über die Beschaffenheit der einzelnen Reagentien. Seine Technik entspricht im wesentlichen der von Weinberg angegebenen, wenn man von den üblichen Modifikationen absieht. Bei den 4 Fällen erhielt er durchweg Komplementbindung, in 1 Fall von vereiterter Echinokokkuscyste der Leber war die Reaktion negativ.

Von deutscher Seite war bei Beginn vorliegender Arbeit der Frage der Komplementbindung bei Echinokokkeninfektion noch wenig Interesse entgegengebracht. Nur 2 deutsche Publikationen lagen vor. Lippmann stellte die Ergebnisse der Seroreaktion unter Aufzählung der in der Literatur beschriebenen Fälle zusammen und brachte 2 weitere eigene Beobachtung bei. Als Antigen benützte er frischen Cysteninhalt, von Schafen steril entnommen. In beiden Fällen erhielt er positive Reaktion. Ein Antigen ergab ihm ganz unspezifische Hemmungen, fast mit der Hälfte der Kontrollsera.

Schon vorher hatte Kreuter bei 2 Fällen von Echinokokkose der Leber, die in der Erlanger chirurgischen Klinik operiert wurden, positive Reaktion erhalten. Er hatte damals das Postulat aufgestellt, daß es zur praktischen Verwertung der Komplementfixationsmethode vor allem nötig sei, ein Antigen in konservierbarer Form darzustellen; der beste Weg dazu schien ihm in einem alkoholischem Extrakt der Cystenflüssigkeit gegeben, ähnlich dem Breslauer Luesantigen. Seine Untersuchungen mit dem alkaholischen Extrakt, ge-

wonnen aus dem Inhalt der durch die Operation entfernten Cyste, ergaben ein sehr schönes Resultat.

Auf seine Anregung hin habe ich nun an einem größeren Tiermaterial, das mir von den Herren Direktoren der städtischen Schlachthäuser in Nürnberg und Erlangen in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde, in diesem Sinne weitere Versuche angestellt. 3 Fälle von menschlicher Echinokokkose verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Professor Payr in Greifswald, einen weiteren Fall Herrn Professor Müller in Rostock.

Es galt zunächst durch die Untersuchung des Tiermaterials einen Anhaltspunkt zu gewinnen für den Ausfall der Seroreaktion bei den verschiedenen Schlachttieren. Es mußte so eine größere Anzahl verschiedener Cystenflüssigkeit auf ihren Wert als Antigen, verschiedene Tiere auf ihren Gehalt an Antikörpern untersucht werden. Mit diesen Ergebnissen mußte zugleich die Untersuchung mit den Extrakten verglichen und daraus ein Schluß auf ihre Brauchbarkeit gezogen werden.

Die von mir angewandte Technik war dieselbe, wie sie Kreuter angewandt hatte. Nachdem sie so gute Resultate ergeben hatte, war kein Grund vorhanden, davon abzugehen.

Als Antigen kamen zur Verwendung:

1. Cystenflüssigkeit von Schlachttieren.
2. Extrakte, und zwar alkoholische aus Cystenflüssigkeitsrückstand und Cystenwand, wässerige aus Cystenwand.

Alkoholischer Extrakt aus Cystenflüssigkeit wurde in der Weise hergestellt, daß ein größeres Quantum Cystenflüssigkeit im Vakuum abgedampft

wurde. Der sirupartige Rückstand wurde im Brutofen getrocknet; die Trockensubstanz wurde dann im Verhältnis von 1:20 mit absolutem Alkohol versetzt und 12 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt. Der filtrierte Extrakt war leicht gelblich gefärbt, ergab nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung eine milchige Trübung.

Zwecks Herstellung eines Cystenwandextrakts wurden die Innenteile gut erhaltener Cysten mit Seesand im Mörser fein zerrieben, ebenfalls im Verhältnis 1:20, mit Alkohol absolut. versetzt und in derselben Weise weiterbehandelt. Ein wässriger Extrakt wurde in derselben Weise im Verhältnis von 1:10 hergestellt; an Stelle des Alkohols kam physiologische Kochsalzlösung zur Verwendung.

Das Antiserum wurde in einer konstanten Quantität von 0,1 ccm (10 %) verwendet. In einem Teil der Versuche wurde dasselbe auch in der doppelten Menge angewandt. In der großen Mehrzahl der Fälle, die menschlichen ausgenommen, wurden die Sera an demselben oder folgenden Tage geprüft, nachdem sie bei 56° ½ Stunde lang im Wasserbad inaktiviert worden waren. Wenn sie sich, auf Eis aufbewahrt, nicht trübten, wurden sie auch noch nach Wochen mit frischer Cystenflüssigkeit geprüft.

Als Komplement diente Meerschweinchenserum, je 1 ccm einer 5 % Lösung.

Das hämolytische System stellte eine 5 % Hammelblutemulsion, das hämolytische Serum wurde in der doppelten Menge der noch wirksamen Dosis zugesetzt.

Die im Versuch anzuwendende Dosis der Extrakte wurde zunächst durch Titration bestimmt, wie aus der beigegebenen Tabelle zu entnehmen ist:

Tabelle II.

	Hydatiden-flüssigkeit	Alkoholisch. Extrakt	Wässeriger Extrakt	
1,0	0	+	0	
0,5	0	+	0	+ + + = kompl. Hemmung
0,4	0	0	0	+ + = starke Hemmung
0,3	0	0	0	+ = Spur Hemmung
0,2	0	0	0	0 = Hämolyse
0,1	0	0	0	

Die in der Tabelle angegebenen Dosen wurden auf 1 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt, jedem Röhrchen 1 ccm Komplement zugesetzt; nach Zufügung des hämolytischen Systems wurde dann auf 5 ccm aufgefüllt, ebenso wie im eigentlichen Versuch.

Gleichzeitig wurde geprüft, ob die Antigene nicht schon allein hämolytische Wirkung ausüben. Die Resultate ergibt folgende Tabelle

Tabelle III.

	Hydatiden-flüssigkeit	Alkoholischer Extrakt	Wässeriger Extrakt
1,0	+ + +	0	+ + +
0,5	+ + +	+	+ + +
0,4	+ + +	+ + +	+ + +
0,3	+ + +	+ + +	+ + +
0,2	+ + +	+ + +	+ + +
0,1	+ + +	+ + +	+ + +

Aus diesen beiden Tabellen ist ersichtlich, daß Cystenflüssigkeit und wässriger Extrakt sich voll-

ständig indifferent verhalten, genau so wie physiologische Kochsalzlösung.

Der alkoholische Extrakt wirkte bei einer Dosis von 0,5 ohne Komplement an und für sich noch hämolytisch, bei Komplementzusatz wirkte er noch komplementschädigend. Bei einer Dosis von 0,4 ergab er normales Verhalten.

Im Versuch wurde als Maximaldosis 0,2 ccm angewandt.

Der eigentliche Versuch setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen:

1. Antigen in fallender Dosis, mit Kochsalzlösung auf 1 ccm aufgefüllt.
2. Spezifisches Serum 1 ccm einer 10 % Verdünnung.
3. Komplement 1 ccm einer 5 % Verdünnung von frischem Meerschweinchenserum.

Die Mischung aus diesen 3 Reagentien wurde 1 Stunde in den Brutofen bei 37° gestellt. Dann wurden 2 ccm des hämolytischen Systems zugesetzt, umgeschüttelt. Nach weiterem 1 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden die Resultate abgelesen.

Näheres ergibt die beistehende Tabelle:

Tabelle IV.

Antigen	Spez.-Serum	Komplement	Kochsalzlösung	Hämolyt. System
1,0	1 ccm	1 ccm		2 ccm
0,75	1 ccm	1 ccm	0,25	2 ccm
0,5	1 ccm	1 ccm	0,5	2 ccm
0,2	1 ccm	1 ccm	0,8	2 ccm
0,1	1 ccm	1 ccm		2 ccm
0,05	1 ccm	1 ccm	0,5	2 ccm
0,02	1 ccm	1 ccm	0,8	2 ccm

Durch Kontrollproben wurde geprüft, ob das Serum nicht hämolytische oder antikomplementäre Eigenschaften besaß. Eine jedesmalige Titration der diversen Cystenflüssigkeiten erweist sich nicht als nötig, es wurde jede Cystenflüssigkeit darauf geprüft, ob 1 ccm derselben hämolytisch oder antikomplementär wirkte. Bei jedem Versuch wurden ein oder mehrere menschliche und tierische Normalsera mit geprüft; unter jenen fanden sich auch zahlreiche luetische Sera.

Es ist nicht möglich, das ganze Material tabellarisch wiederzugeben. Insgesamt wurden untersucht 26 spezifische tierische Sera, 11 vom Rind, 9 vom Schwein, 6 von Schafen stammend, sowie 22 verschiedene Cystenflüssigkeiten (9 vom Rind, 8 vom Schwein, 5 vom Schaf).

Die meisten dieser Sera wurden mit 2 bis 3, oft auch mehr verschiedenen Cystenflüssigkeiten je nach dem Vorrat, untersucht, dieselbe Cystenflüssigkeit mit mehreren spezifischen und nicht spezifischen Sera geprüft. Sämtliche Sera wurden mit alkoholischen Extrakten untersucht. Der wässerige Extrakt erwies sich als unwirksam und wurde schon nach einigen Versuchen nicht mehr angewandt.

Die alkoholischen Extrakte aus Cystenflüssigkeitsrückstand und Cystenwand ergaben fast genau dieselben Resultate. In vielen Versuchen kamen beide, in einzelnen nur 1 Extrakt zur Verwendung.

Um den Ausfall der Reaktion zu veranschaulichen, sei das Verhalten eines Rinderserum, das sich als auffallend reich an Antikörpern erwies, in der beistehenden Tabelle zum Ausdruck gebracht. Dasselbe wurde mit insgesamt 9 verschiedenen Hydatidenflüssigkeiten und dem alkoholischen Ex-

trakte in verschiedenen Versuchsreihen, jedoch unter gleichen Versuchsbedingungen geprüft.

Tabelle V.

	Hydatidenflüssigkeit Rind				Hydatidenflüssigkeit, Schwein			Hydatidenfl. Schaf		Alkohol. Extrakt
	1	2	3	4	1	2	3	1	2	
1,0	+ + +	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ + +	
0,5	+ + +	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ + +	0	+ + +	0	
0,3	+ + +	+ + +	+ + +	0	+ + +	+ + +	0	+ + +	0	
0,2	+ + +	+ + +	+ +	0	+ +	+	0	+ + +	0	+ + +
0,1	+ +	+	+ +	0	+ +	0	0	+ + +	0	+ + +
0,05	+	0	0	0	+	0	0	+ +	0	+ + +
0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+ +

Aus dieser Tabelle ist folgendes ersichtlich:

Die ersten 3 Cystenflüssigkeiten zeigten ziemlich gleiches Verhalten. 4 gab nur in den höheren Dosen geringe Hemmung, also negatives Resultat.

Die Cystenflüssigkeiten vom Schwein differierten in ihrer Wirksamkeit beträchtlich, eine erwies sich unwirksam.

1 Hydatidenflüssigkeit Schaf gab sehr starke Hemmung noch in niedriger Dosis, eine zweite erwies sich als unwirksam und vor allem vollständig unspezifisch. Es ergab nämlich mit Normalsera ebenfalls in höheren Dosen Hemmung der Hämolyse.

Die Resultate der Komplementbindungsversuche sind folgende:

	Anzahl	pos. Resultat
Rindersera	11	3
Schweinesera	9	2
Schafsera	6	2
	26	7

Es wurde somit nur etwa in 1/4 der Fälle positive Reaktion erzielt. In all diesen Fällen erwies sich der alkoholische Extrakt als wirksames einwandfreies Antigen.

Aus den Versuchen ist einerseits zu entnehmen, daß nicht jede Cystenflüssigkeit ein spezifisches Antigen darstellt, wenn dies auch in den meisten Fällen, soweit frisches wasserklares Material zur Verwendung kommt, der Fall ist. Andererseits aber geht daraus deutlich hervor, daß in der Mehrzahl der Fälle das Blut des Echinokokkenträgers nicht die nötige Antikörpermenge besitzt, um mittelst der Komplementbindung einwandfrei nachgewiesen werden zu können.

Was die spezifischen Hemmungen vereinzelter Cystenflüssigkeiten betrifft, so können wir eine Erklärung dafür nicht geben. Möglicherweise steht diese Erscheinung mit dem Bakteriengehalt der Hydatidenflüssigkeit in Zusammenhang. Giglio hat in steril entnommener Cystenflüssigkeit, die wasserklar war, in 35 von 42 Fällen lebende Keime nachgewiesen, meist Staphylococcus aureus und albus, Streptokokken, dann auch Sarcine, Proteus vulgaris und Bac. pyocyaneus. Diesbezügliche Studien wurden unsererseits nicht gemacht, es handelt sich bei der oben gegebenen Erklärung lediglich um eine Vermutung.

Normale Schafseren, als Kontrollsera verwendet, gaben wiederholt unspezifische Hemmungen, wenigstens mit den größeren Antigendosen, auch mit Extrakten. Es bleiben dafür 2 Erklärungen übrig: einmal die Annahme, daß Schafe durchweg Antikörper gegen Echinokokkus besitzen, oder was wahrscheinlicher ist, daß es sich um einen Untersuchungsfehler handelt: Bei den Versuchen kam nämlich hämolytisches Serum gegen Hammelblut-

körperchen zur Verwendung. Es ist nun möglich, daß dieses hämolytische Serum auch Amboceptoren gegen Schafserum enthält und das Komplement bindet. So erklären sich vielleicht auch die günstigen Resultate, die Weinberg bei seinen Versuchen mit Echinokokkose beim Schaf bekam. Es ist sicherlich ratsam, in derartigen Fällen ein anderes hämolytisches System zu wählen.

Von Interesse dürften 4 von mir in derselben Weise untersuchte Fälle menschlicher Echinokokkeninfektion sein.

1. Fall: Leberechinokokkus, Blut 7 Wochen nach der Operation entnommen.

2. Fall: Leberechinokokkus, Blut bei der Operation entnommen.

3. Fall: Vereiterter Muskelechinokokkus, Blut 14 Tage post. op. entnommen.

4. Fall: Leberechinokokkus: Blut bei Operation entnommen.

Resultate:

Serum 1, mit insgesamt 5 verschiedenen tierischen Cystenflüssigkeiten untersucht, die mit einem spezifischen Rinderserum positive Reaktion ergeben hatten, ergab stets negative Reaktion, auch mit den Extrakten.

Serum 2 ergab mit 3 verschiedenen tierischen Cystenflüssigkeiten, die mit einem Testserum zweifelhaft resp. negativ reagiert hatten, ebenfalls negative Reaktion. Mit einer Hydatidenflüssigkeit vom Schaf und mit alkohol. Extrakt Reaktion positiv.

Serum 3 ergab mit 2 tierischen Cystenflüssigkeiten und mit dem Extrakt negat. Reaktion.

Serum 4 reagierte mit 2 verschiedenen Cystenflüssigkeiten vom Rind und Schaf, sowie mit dem Extrakt negativ.

Die ersten 3 Fälle wurden unter anderem mit

derselben Cystenflüssigkeit vom Schaf untersucht. Die Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Tabelle IV.

	Hydatidenflüssigkeit gegen			Alkohol. Extrakt gegen		
	S_1	S_2	S_3	S_1	S_2	S_3
1,0	0	+++	0	—	—	—
0,75	0	+++	0	—	—	—
0,5	0	+++	0	—	—	—
0,2	0	+++	0	0	+++	0
0,1	0	+	0	0	+++	0
0,05	0	0	0	0	+	0
0,02	—	—	—	0	0	0

In einem 5. Fall, einem vor ca. 1 Jahr operierten Echinokokkus der Leber, ließen sich keine Antikörper mehr nachweisen. Seinerzeit hatte das Blutserum positive Reaktion ergeben (Kreuter, Fall 1). Ein Anhaltspunkt für eine noch bestehende Echinokokkuscyste ist nach dem ausgezeichneten Befinden des Patienten nicht gegeben.

Wenn man diese Versuchsergebnisse mit denen anderer Untersucher, insbesondere Weinbergs, vergleicht, so fällt der geringe Prozentsatz positiver Reaktion sofort in die Augen. Ebenso wie bei den Tierversuchen ergab auch von dem menschlichen Sera nur der 4. Teil positive Reaktion. Auf eine insuffiziente Methode kann dieses Ergebnis kaum zurückgeführt werden. Die ersten 3 menschlichen Sera wurden ja unter gleichen Versuchsbedingungen mit demselben Antigen untersucht und nur eines ergab Hemmung der Hämolyse.

Erst in der jüngsten Zeit, längst nachdem diese Versuche abgeschlossen waren, wurden Beobachtungen mitgeteilt, die den unsrigen näher kommen.

So teilte Weinberg selbst 3 negative Fälle mit, Meyer erhielt bei zwei Fällen negative Reaktion.

Über die Natur des spezifischen Antigens liegen außer den schon erwähnten Anaphylaxieversuchen noch eine Reihe von Untersuchungen vor. Parvu fand die spezifischen Antistoffe alkohollöslich. Die spez. Antikörper passierten das Kollodiumfilter, während die Substanzen, die die Wassermannsche Reaktion ergeben, zurückgehalten werden.

Die Antikörper wurden bisher nur im Blut gefunden. Im Urin, in Aszites- und Cerebrospinalflüssigkeit gelang der Nachweis nicht.

Fragen wir uns nach der Beschaffenheit des spezifischen Antigens, so muß es vermöge seiner Alkohollöslichkeit wohl zu den Lipoiden gezählt werden. Speziell aus unseren Versuchen geht deutlich hervor, daß die Alkohollöslichkeit ein spezifisches Merkmal dieses Körpers ist. Derselbe muß sowohl in der Cystenwand wie in der Cystenflüssigkeit vorhanden sein, denn beide Extrakte ersetzen sich in ihrer Wirksamkeit.

Außerordentlich interessante Untersuchungen über die Natur der wirksamen antigenen Substanz der Bandwurmextrakte sowie über die Spezifität der Reaktion wurden neuerdings von K. Meyer angestellt. Er fand einerseits, daß das Antigen von Pepsin und Trypsin nicht angegriffen, von Lipase dagegen zerstört wird und hält es deshalb für ein Lipoid. Andrerseits fand er, daß die komplementbindenden Antikörper nicht art- sondern gattungsspezifisch sind. Es reagiert nämlich Bandwurmserum mit Echinokokkenextrakt und Echinokokkenserum mit Bandwurmextrakt. Die Streitfrage betreffend die Identität von Echinococcus uni- und multilocularis, die man mit Hilfe der biologischen

Methode zu entscheiden hoffte, bleibt infolgedessen weiterhin unentschieden.

Der Vollständigkeit halber sei noch ein Versuch von Graetz erwähnt, der dem Leucin und Tyrosin, beides in der Cystenflüssigkeit enthalten, einen wesentlichen Anteil an der Antikörperbildung zuschreibt. Er will durch Vorbehandlung mit den genannten Aminosäuren bei Kaninchen spezifische Antikörper mit Komplementbindung nachgewiesen haben. Zugleich soll dieses Serum auch Antikörper gegen Cystenflüssigkeit und alkoholischen Extrakt enthalten haben.

Eine neueste serodiagnostische Methode, die ebenfalls schon mit Echinokokkenmaterial geprüft wurde und brauchbare Resultate ergab, ist die Meiostagminreaktion. Ein Urteil kann nach den spärlichen Untersuchungen natürlich noch nicht abgegeben werden.

Zum Schluß sei es mir gestattet, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. Graser für die Zuweisung des Themas und Herrn Prof. Dr. Kreuter für das Interesse, das er den vorstehenden Untersuchungen entgegengebracht hat, bestens zu danken. Zu Dank verpflichtet bin ich außerdem den Herren Professoren Payr in Königsberg und Müller in Rostock für Überlassung des menschlichen, sowie den Herren Direktoren der städtischen Schlachthäuser in Nürnberg und Erlangen, Dr. Dimpfl und Mayer für Überlassung des tierischen Materials.

Literatur.

1. Weinberg, Sérodiagnostic de l'échinococcose. Annales de l'Institut Pasteur 1909, t. 23, No. 6.
2. Weinberg et Parvu, Réaction de Bordet-Gengou dans les helminthiases. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, t. 65, p. 298.
3. Weinberg et Parvu, Diagnostic de l'échinococcose par la recherche des anticorps spécifiques, t. 65, p. 562.
4. Weinberg et Parvu, Le diagnostic de l'échinococcose par la recherche des anticorps spécifiques, t. 65, p. 644.
5. Weinberg, Valeur comparée de deux procédés de laboratoire en vue du diagnostic de l'échinococcose, t. 66, p. 133.
6. Weinberg, Recherche des anticorps spécifiques chez les anciens porteurs de cyste hydatique, t. 66, p. 539.
7. Weinberg, A propos de la technique de fixation du complément au point de vue surtout du sérodiagnostic de l'échinococcose, t. 66, p. 816.
8. Weinberg et Boidin, A propos des anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints d'échinococcose, t. 66, p. 135.
9. Ghedini, Annali dell' Instituto Maragliano, Vol. 3, Fascicolo III, 1909.
10. Ghedini, Zentralblatt für Bakteriologie etc., Bd. 40 u. 41 (Referat).
11. Griglio, Il contenuto batterico delle cisti da echinococco normale ref. nach Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 40.
12. Fleig et Lisbonne, Recherche sur un sérodiagnostic du cyste hydatique par la méthode des précipitines. Comptes rend. de la Soc de Biol., t. 62, p. 1198.
13. Fleig et Lisbonne, Nouvelle recherche sur le précipitodiagnostic du cyst hydatique. Comptes r., t. 65, p. 512.
14. Welst and Chapmann, The Lancet, 9. Mai 1908, p. 1338.
15. Welst and Chapmann, The Lancet, 17. April 1909, p. 1103.
16. Bettencourt, La réaction de Bordet-Gengou, est-elle valable pour le diagnostic du cyste hydatique, zit. nach Zeitschr. für Immunitätsforschung I, 8.
17. Joest, Zeitschrift für Infektionskrankheiten der Haustiere 1906, 23. November.
18. Gherardini, Il moderno Zooiatro 1906.
19. Rosello, Sur l' éosinophilie hydatique, C. r., t. 63, p. 423.
20. Jianu, Ueber die Blutserumprobe bei Echinokokkuscyste, Wiener Klin. Wochenschrift 1909, Nr. 42.

21. Lippmann, Zur Serodiagnose der Echinokokkuscysten, Berliner Klin. Wochenschrift 1910, Nr. 1.
22. Putzu, Ueber den biologischen Nachweis der Echinokokkuskrankheit, Zentralblatt f. Bakteriologie, Bd. 54, H. 1.
23. Kreuter, Zur Serodiagnostik der Echinokokkusinfektion, Münchner Med. Wochenschrift 1909, Nr. 36.
24. Lejars et Parvu, Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris, t. 35, No. 12. La réaction de fixation dans le diagnostic des Cystes hydatiques du foie.
25. Aphatie et Lorenz, Tribune médicale 1909.
26. Parvu et Laubry, Anticorps dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum, Comptes r., t. 66, p. 467.
27. Chauffard, Boidin et Laroche, Anaphylaxie hydatique expérimentale, Comptes r., t. 67, p. 499.
28. Parvu, Sur les propriétés des anticorps spec. de l'échinococcose, t. 67, p. 659.
29. Parvu, Solubilité de l'antigène échinococcique dans l'alcool, t. 66, p. 767.
30. Kurt Meyer, Zur Serodignostik der Echinokokkenerkrankung, Berliner Klin. Wochenschrift 1910, No. 28.
31. Kurt Meyer, Versuche über Komplementbindung etc., Zeitschrift für Immunitätsforschung, 7. Bd., H. 6.
32. Graetz, Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion, Zentralblatt für Bakteriologie 1910, 55. Bd., Heft 3.
33. Kenneth Eckenstein, The Serum-Diagnosis of hydatid Desease, Lancet 6. Aug. 1910, S. 377.
34. Dobrotin, Zur Kasuistik der Erkennung des multilok. Echinokokkus etc., Berliner Klin. Wochenschrift 1910, Nr. 28.
35. Izar, Ueber Meiostagminreaktion, Münchner Med. Wochenschrift 1910.

Lebenslauf.

Ich, Johann Ströbel, evang. Konf., wurde geboren am 2. Mai 1885 zu Unterntief, Kreis Mittelfranken. Ich besuchte das Progymnasium zu Windsheim, daran anschließend das Gymnasium zu Erlangen, woselbst ich Juli 1904 das Reifezeugnis erhielt. Vom Herbst 1904 ab studierte ich Medizin zunächst in Erlangen, dann im Sommer 1906 in Würzburg, später wieder in Erlangen. Am 3. Dezember 1909 vollendete ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen, vom 8. Dezember 1909 bis 15. Juli 1910 war ich als Praktikant an der Chirurgischen Klinik beschäftigt, seit 15. Juli bin ich in derselben Eigenschaft an der Medizinischen Klinik zu Erlangen tätig.